



## Nouveaux dérivés de la quinoléine et leur préparation.

Société dite : SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES RHÔNE-POULENC résidant en France (Seine).

(*Brevet principal pris le 14 juin 1962.*)

Demandée le 30 août 1962, à 15<sup>h</sup> 20<sup>m</sup>, à Paris.

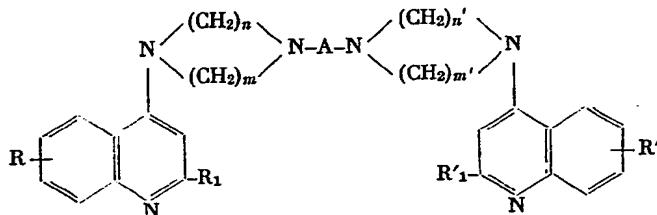
Délivrée par arrêté du 29 mars 1965.

(*Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 19 de 1965.*)

(*Certificat d'addition dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.*)

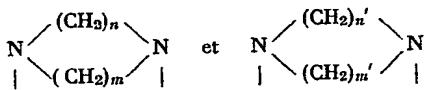
Dans le brevet principal ont été décrits de nouveaux dérivés de la quinoléine de formule générale:

(I)



ainsi que leurs sels et leurs procédés de préparation.

Dans la formule I, A représente un radical hydrocarboné ayant au maximum 12 atomes de carbone, R et R' représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle ou alcoyloxyde en position -5, -6, -7 ou -8 du noyau de la quinoléine, R<sub>1</sub> et R'<sub>1</sub> représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, les portions alcoyles des différents radicaux mentionnés ci-dessus ayant au plus 4 atomes de carbone et les indices n, n', m, m' peuvent prendre une des valeurs 2 ou 3. D'autre part les groupements de formule :

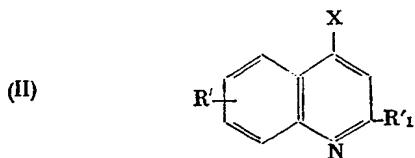


peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone et il est entendu que dans tout ce qui suit, sauf indication contraire, ces groupements représentent également leurs homologues par substitution.

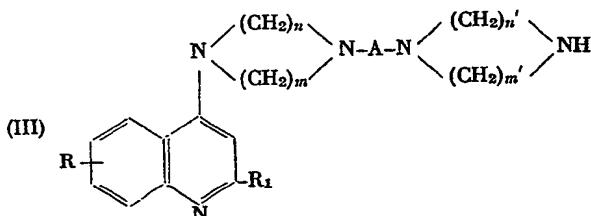
Il est également entendu que, lorsque la chaîne A comprend un atome de carbone asymétrique, les produits correspondant peuvent exister sous des formes stéréoisomères.

La présente addition a pour objet la préparation des composés de formule I par application de nouveaux procédés, à savoir :

1<sup>o</sup> Action d'un dérivé de la quinoléine de formule générale :



dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un radical méthoxyde ou phénoxyle et R' et R'<sub>1</sub> sont définis comme précédemment, sur un dérivé de formule générale :

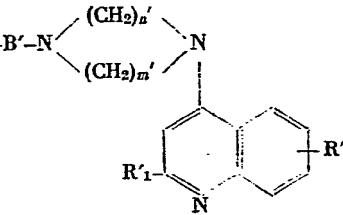
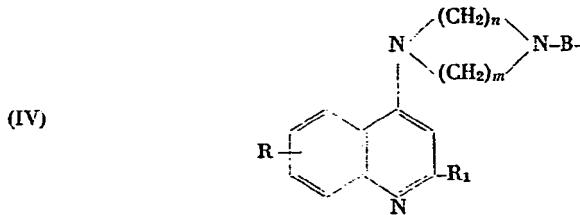


dans laquelle les symboles sont définis comme précédemment.

Cette réaction peut être effectuée avec ou sans solvant en présence ou non d'un agent de condensation : on opère de préférence en chauffant vers 100-

200° en présence d'un solvant organique à point d'ébullition élevé, tel que hydrocarbure aromatique (xylène), amide (diméthylformamide) ou phénol.

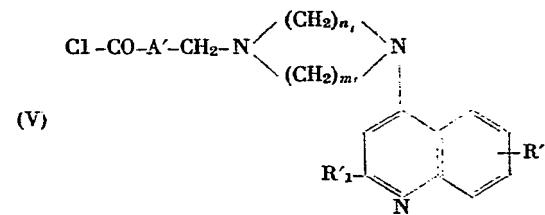
2° Réduction du ou des groupes carbonyles d'un amide de formule générale :



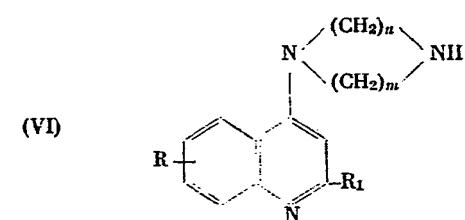
dans laquelle B et B' représentent chacun un groupe carbonyle ou un groupe méthylène, l'un au moins d'entre eux étant un groupe carbonyle, A' est un radical hydrocarboné ayant au maximum 10 atomes de carbone et tel que le radical -CH<sub>2</sub>-A'-CH<sub>2</sub>- soit identique à A, et R, R<sub>1</sub>, n, m, n', m', R'<sub>1</sub> et R' sont définis comme précédemment.

Cette réaction s'effectue de préférence à l'aide d'hydrure de lithium aluminium à température ambiante ou sous léger chauffage, par exemple entre 20 et 50°, en présence d'un solvant organique tel que hydrocarbure aromatique (xylène) ou éther (tétrahydrofurane).

Les dérivés de formule IV peuvent être obtenus par des méthodes connues en soi, par exemple pour les dérivés pour lesquels B représente un groupe carbonyle et B' un groupe méthylène, par action d'un chlorure d'acide carboxylique de formule générale :

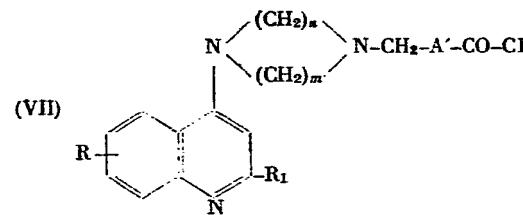


sur une quinoléine de formule générale :

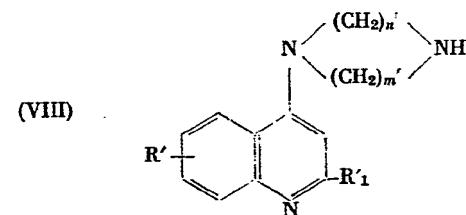


Cette même réaction est applicable aux dérivés pour lesquels B représente un groupe méthylène et

B' un groupe carbonyle à partir des produits suivants :



et



Les dérivés de formule (IV) pour lesquels B et B' représentent tous deux des groupes carbonyles peuvent être obtenus de la façon suivante :

a. Lorsque les symboles R', R'<sub>1</sub>, n' et m' sont respectivement identiques aux symboles R, R<sub>1</sub>, n et m, action d'une molécule de chlorure de diacide carboxylique de formule :

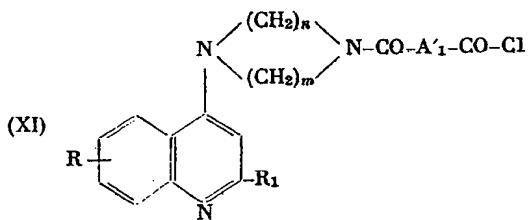


dans laquelle A' est défini comme précédemment, sur deux molécules d'une quinoléine de formule générale (VI) :

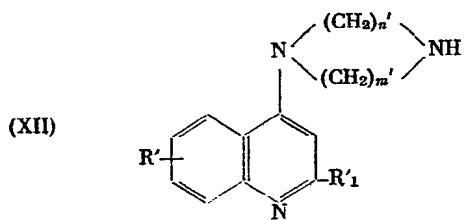
b. Lorsque la chaîne A' est une chaîne hydrocarbonée symétrique, les autres symboles étant quelconques dans le cadre des définitions générales ci-dessus, la condensation d'une molécule de quinoléine de formule (VI) sur une molécule de chlorure de diacide de formule :



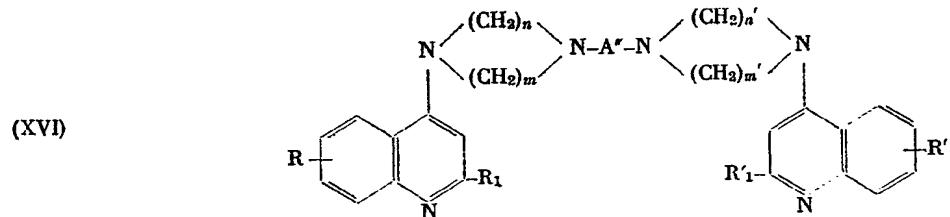
dans laquelle  $A'_1$  représente un radical hydrocarboné divalent symétrique comportant au plus 10 atomes de carbone, pour former d'abord un produit de formule générale :



sur lequel on fait agir ensuite une molécule de quinoléine de formule générale :



c. Lorsque  $A'$  n'est pas une chaîne hydrocarbonée symétrique, les autres symboles étant par ailleurs quelconques dans le cadre de leur définition générale, condensation d'une molécule d'une quinoléine de formule (VI) sur une molécule de chlorure d'acide de formule :



dans laquelle le radical  $A''$  représente un radical alcynylène ou alcénylène ayant au maximum 12 atomes de carbone et les autres symboles sont définis comme précédemment.

On opère de préférence par réduction catalytique en présence de nickel Raney ou de platine Adams à la pression et température ordinaires.

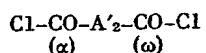
4° Lorsque A représente un radical alcénylène, réduction partielle d'un composé de formule XVI dont le radical  $A''$  est un radical alcynylène.

5° L'illustration du brevet principal par de nouveaux exemples.

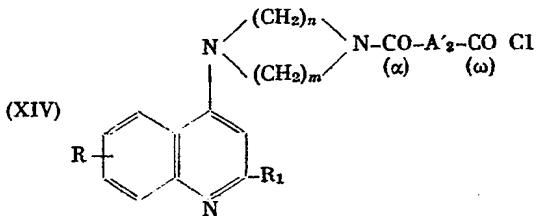
Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

Exemple 1. — On chauffe en agitant un mélange de 50 g de bis pipérazino-1,4 butane, 87,5 g de

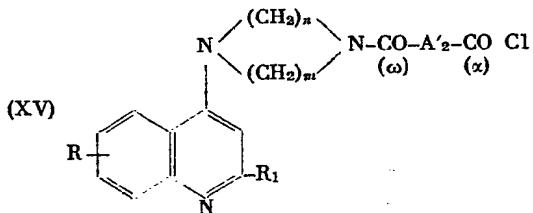
(XIII)



dans laquelle  $A'_2$  représente un radical hydrocarboné divalent non symétrique ayant au plus 10 atomes de carbone, séparation des composés de formule :

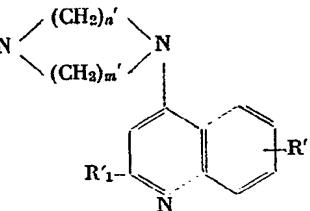


et



ainsi formés, puis condensation de l'un ou l'autre des composés XIV ou XV sur un composé de formule XIII.

3° Lorsque A représente un radical alcyclène ayant au maximum 12 atomes de carbone, hydrogénéation totale d'un dérivé de formule générale :



dichloro-4,7 quinoléine et 94 g de phénol. Lorsque la température atteint 140° la réaction démarre. On arrête le chauffage. La température monte jusqu'à 170°. La réaction calmée, on chauffe encore 1 heure à 150°, puis on coule la masse réactionnelle encore chaude (vers 100°) dans une solution de 64 g de soude caustique dans 1 100 cm³ d'eau distillée. On extrait la base qui précipite par 2,5 litres de chlorure de méthylène. La couche organique décantée est épuisée par une solution de 56,5 g d'acide méthanesulfonique dans 1 litre d'eau distillée. On décante et recueille la couche aqueuse à laquelle on ajoute 3 g de noir décolorant. On filtre puis alkalinise le filtrat avec 85 cm³ de lessive de soude ( $d = 1,33$ ); on extrait la base qui se sépare par 1,5 litre de chlorure de méthylène. On clarifie l'extrait organique en l'agitant avec 30 g de sulfate de

sodium sec puis on filtre et chasse le solvant sous pression réduite (20 mm de mercure) à 40°. On obtient 90 g d'huile. Après addition de 250 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle, la base cristallise. On l'essore, lave avec 100 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle. On obtient, après séchage sous pression réduite (20 mm de mercure) pendant 4 heures à 50°, 57 g de base fondant à 178-180°.

On extrait la base ci-dessus par 1,5 litre de chlorure de méthylène et sépare l'insoluble par filtration (6 g). On chromatographie le filtrat sur 600 g d'alumine dans une colonne de 65 cm de hauteur et 5 cm de diamètre. On élue avec 6,5 litres de chlorure de méthylène. Les différentes fractions obtenues sont évaporées au bain-marie sous pression réduite (20 mm de mercure). Les produits fondant entre 180 et 184° sont réunis et repris par 500 cm<sup>3</sup> de toluène, on chasse 50 cm<sup>3</sup> de toluène pour déshydrater puis on abandonne au refroidissement. La base purifiée cristallise, on l'essore, la lave avec 100 cm<sup>3</sup> de toluène puis la séche sous vide (0,05 mm de mercure) pendant 16 heures à 50°.

On obtient 26 g de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,4 butane fondant à 185-186°.

Le bis pipérazino -1,4 butane servant de matière première dans cette préparation a été préparé par débenzylation de 120 g de bis (benzyl-4 pipérazinyl-1)-1,4 butane lui-même obtenu par réduction à l'hydrure de lithium aluminium de 127 g de bis (benzyl-4 pipérazinyl-1)-1,4 dioxo-1,4 butane (P.F. : 156-157°). Ce dernier composé a été préparé par condensation de 152 g de benzyl pipérazine sur 66,5 g de chlorure de succinyle en présence de triéthylamine et dans l'acétone comme solvant.

*Exemple 2.* — Dans un mélange composé de 49,5 g de (chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazine, 200 cm<sup>3</sup> de chloroforme et 20,2 g de triéthylamine anhydre, on introduit en 20 minutes en agitant, et en maintenant la température à 25° une solution de 21,4 de dibromo-1,4 butène-2 (trans) dans 50 cm<sup>3</sup> de chloroforme.

L'addition terminée, on chauffe 1 heure à reflux. Après refroidissement, on chasse le chloroforme sous pression réduite (20 mm de mercure) et reprend le résidu par 500 cm<sup>3</sup> d'eau. On essore le précipité cristallin, le lave avec 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On recristallise le produit dans 300 cm<sup>3</sup> de n. butanol, essore et lave avec 10 cm<sup>3</sup> de butanol. Par séchage à 65° sous vide (0,05 mm de mercure) on obtient 29 g de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,4 butène-2 (trans) fondant d'abord à 192-194°, se resolidifiant puis fondant à nouveau à 200°.

*Exemple 3.* — On hydrogène à pression et température ordinaires une solution obtenue à partir de 2,75 g de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,4 butène-2 (trans), 100 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1,92 g d'acide méthanesulfonique en présence de 0,5 g de platine Adams préalablement réduit.

En 20 minutes on absorbe 115 cm<sup>3</sup> d'hydrogène. On filtre le catalyseur, chasse le méthanol et reprend le résidu par 50 cm<sup>3</sup> d'eau. Après avoir alcalinisé avec 2 cm<sup>3</sup> de lessive de soude ( $d = 1,33$ ) on extrait la base par 50 cm<sup>3</sup> de chloroforme, séche sur sulfate de sodium et chasse le solvant à 40° sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu huileux est repris par 10 cm<sup>3</sup> de benzène bouillant. Après refroidissement, on essore et séche à 60° sous vide (0,05 mm de mercure) pendant 16 heures.

On obtient ainsi 1,2 g de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,4 butane fondant à 184-185°, produit identique à celui de l'exemple 1.

*Exemple 4.* — Dans le mélange de 124 g de (chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazine et de 300 cm<sup>3</sup> de benzène chauffé à 60°, on verse en 1 heure en agitant une solution de dichloro-1,4 butyne-2 dans 100 cm<sup>3</sup> de benzène. L'addition terminée on porte 2 heures à reflux; après refroidissement on essore le précipité formé. On évapore le filtrat; le résidu (76 g) est repris par 500 cm<sup>3</sup> de chloroforme à l'ébullition, on sépare un insoluble par filtration. On chasse le chloroforme du filtrat. Le résidu cristallise par addition de 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on essore le précipité cristallisé obtenu (63 g).

Ce produit est purifié de la façon suivante :

Après dissolution dans 52 g d'acide méthanesulfonique et 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, on alcalinise la solution par addition de 30 g de soude caustique et 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La base libérée est extraite par 300 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Par évaporation du chloroforme on obtient un résidu pesant 48 g qui est dissous dans 750 cm<sup>3</sup> de trichloréthylène; on concentre à 40° sous pression réduite (20 mm de mercure) jusqu'à ce que le volume soit de 250 cm<sup>3</sup>. Le produit qui cristallise est essoré et lavé avec 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, séché sous vide (0,2 mm de mercure) à 60° pendant 6 heures. On obtient 36 g d'un produit que l'on reprend par 750 cm<sup>3</sup> de toluène à l'ébullition, on sépare un faible insoluble et concentre le filtrat à 500 cm<sup>3</sup>. Le produit cristallise : on l'essore, lave avec 60 cm<sup>3</sup> de toluène et séche sous vide (0,2 mm de mercure) à 73° pendant 16 heures. On obtient ainsi 25 g de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,4 butyne-2 fondant à 202-203°.

Le dichloro-1,4 butyne-2 (P.E.<sub>0,1</sub> = 32-34°) nécessaire à cette préparation a été préparé par chloruration de 16 g de butyne-2 diol-1,4 dans la pyridine comme solvant.

*Exemple 5.* — Dans un flacon tubulé pour hydrogénéation de 125 cm<sup>3</sup> on introduit 20 mg de platine Adams et 15 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et l'on sature d'hydrogène le catalyseur à la pression atmosphérique et à température ordinaire. On charge alors 0,5 g de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,4 butyne-2 (préparé comme indiqué à l'exem-

ple 4) et l'on hydrogène à la pression atmosphérique et à température ordinaire. Après 18 heures, l'hydrogénéation est terminée. On sépare alors le catalyseur par filtration, lave l'appareillage et le filtre avec 6 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. On évapore le solvant à 50° sous pression réduite (20 mm de mercure). On reprend le résidu sec par 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et alcalinise avec 10 cm<sup>3</sup> de soude normale. La base qui se sépare est épuisée par 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme, la solution chloroformique est lavée avec 40 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis déoarctée. On la séche sur sulfate de sodium. On chasse le solvant sous pression réduite (20 mm de mercure), ajoute à l'extrait sec obtenu 20 cm<sup>3</sup> de toluène, et chasse le solvant pour déshydrater azéotropiquement jusqu'à n'avoir plus qu'un volume de 4 cm<sup>3</sup>. Par refroidissement le produit cristallise; on essore, lave avec 1 cm<sup>3</sup> de toluène puis 6 cm<sup>3</sup> de cyclohexane et séche sous vide (0,1 mm de mercure) à la température ordinaire pendant 20 heures.

On obtient 50 mg de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,4 butane fondant à 182-184°. Le mélange du produit ci-dessus avec un échantillon du produit préparé comme indiqué à l'exemple 1 fond 182-184°.

*Exemple 6.* — On chauffe à reflux pendant 4 heures 28,2 g de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,4 oxo-1 butane, 7,6 g d'hydrure de lithium-aluminium et 515 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On traite la suspension obtenue par 7,6 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis par une solution de 1,1 g de soude caustique dans 7,5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, et enfin par 23 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On filtre la suspension et concentre le filtrat au bain-marie. On essore le solide blanc qui précipite et on le recristallise dans 225 cm<sup>3</sup> de méthyléthylcétone. Le solide obtenu est soumis à une chromatographie sur 40 g d'alumine dans une colonne de 50 cm de hauteur et 2 cm de diamètre, avec élution au chlorure de méthylène (100 cm<sup>3</sup>). La première fraction de 100 cm<sup>3</sup> est éliminée. La seconde fraction de 300 cm<sup>3</sup> est amenée à sec. Le solide blanc obtenu est déshydraté par addition de toluène puis distillation azéotropique de celui-ci. Après recristallisation dans 5 cm<sup>3</sup> de toluène, le produit est séché sous vide (0,1 mm de mercure) pendant 18 heures à 70°.

On obtient 0,22 g de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,4 butane fondant à 182-183°.

Le mélange à parties égales du produit ci-dessus et du produit de l'exemple 1 fond à 182-183°.

76,6 g de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,4 oxo-1 butane (P.F. : 140-143°) ont été obtenus par action de 74,3 g de (chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazine sur 105 g de [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 oxo-1 chloro-4 butane (picrate P.F. : 227-229°).

105 g de [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 oxo-1 chloro-4 butane ont été obtenus par action

de 74,3 g de (chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazine sur 42,3 g de chlorure de chloro-4 butyryle.

*Exemple 7.* — On chauffe à 135° pendant 6 heures 7,5 g de [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 (pipérazinyl-1)-3 propane, 4 g de dichloro-4,7 quinoléine et 11,5 g de phénol. La masse obtenue est versée dans une solution de 15 g de soude caustique dans 150 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La base qui se sépare est extraite par 350 cm<sup>3</sup> de chloroforme: on décante puis épouse la solution chloroformique obtenue par 13 g d'acide méthanesulfonique dans 175 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La solution aqueuse de méthanesulfonate est alcalinisée par 10 g de soude caustique dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau. On extrait la base qui se sépare avec 250 cm<sup>3</sup> de chloroforme et on séche les extraits chloroformiques réunis sur 15 g de sulfate de sodium. On chromatographie la solution obtenue sur 100 g d'alumine dans une colonne de 40 cm de hauteur et 3 cm de diamètre. On élue avec 300 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène.

On amène à sec les éluats et recristallise dans 30 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile; on essore, lave avec 15 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et séche sous vide (0,1 mm de mercure) pendant 18 heures à 70°. On obtient 1,8 g de bis [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,3 propane fondant à 199-200°. Ce produit est identique aux produits des exemples 1 et 8 du brevet principal.

Le [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 (pipérazinyl-1)-3 propane (74,7 g) servant de matière première, a été obtenu par élimination du groupe éthoxycarbonyle du [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 (éthoxycarbonyl-1 pipérazinyl-4)-3 propane (89 g) lui-même obtenu par action de la (chloro-7 quinolyl-4)-1 (chloro-3 propyl-1)-4 pipérazine (68 g) sur le chlorhydrate d'éthoxycarbonylpipérazine (38,9 g).

*Exemple 8.* — On chauffe à 130° pendant 20 heures, dans une atmosphère d'azote, un mélange de 39,6 g de dichloro-4,6 quinoléine, 21,2 g de bis pipérazino-1,3 propane et 37,7 g de phénol.

On coule ensuite le mélange réactionnel dans 80 cm<sup>3</sup> de lessive de soude ( $d = 1,33$ ) dilués par 250 cm<sup>3</sup> d'eau: la base brute précipite. On l'essore et la lave avec deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau.

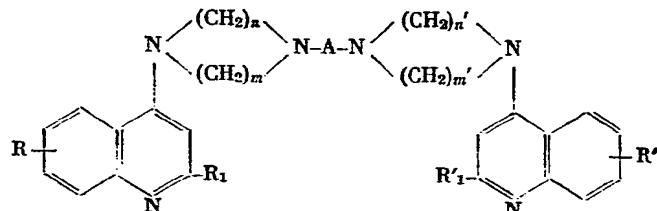
Par recristallisation dans un mélange de 225 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 75 cm<sup>3</sup> d'eau, on obtient après séchage à 50° sous vide (0,5 mm de mercure), 34 g de bis [(chloro-6 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1,3 propane sous forme d'un hydrate à une molécule d'eau fondant vers 70-80°.

*Exemple 9.* — On chauffe pendant 6 heures au reflux une solution de 13,5 g de [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 chloro-3 propane, 10,3 g de (chloro-6 quinolyl-4)-1 pipérazine, 6,2 g d'iodure de sodium et 4,16 g de triéthylamine dans 125 cm<sup>3</sup> de méthyléthylcétone. Après ce chauffage, le mélange réactionnel est coulé dans 500 cm<sup>3</sup> de soude normale.

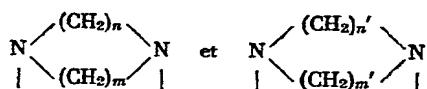
Le produit qui précipite est filtré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans 80 cm<sup>3</sup> d'isopropanol. Après filtration, lavage et séchage, on obtient 11,3 g de [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 [(chloro-6 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-3 propane fondant vers 95°.

On obtient 70,7 g de [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 chloro-3 propane, fondant à 84° et servant de matière première dans l'exemple ci-dessus, par chloruration au chlorure de thionyle dans le chloroforme au reflux, de 160 g de [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-3 propanol, lui-même obtenu par condensation de 173 g d'hydroxy-3 propyl)-1 pipérazine et de 198 g de dichloro-4,7 quinoléine. On obtient 62 g de (chloro-6 quinolyl-4)-1 pipérazine, fondant à 95°, par condensation de 80 g de dichloro-4,6 quinoléine et de 160 g de pipérazine hydratée en solution dans 1 650 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal.

*Exemple 10.* — On chauffe au reflux pendant 6 heures une solution de 13,5 g de [(méthoxy-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 chloro-3 propane, 10,4 g de (chloro-6 quinolyl-4)-1 pipérazine, 6,3 g d'iodure de sodium et 4,2 g de triéthylamine dans 125 cm<sup>3</sup> de méthyléthylcétone. Après ce chauffage, le mélange réactionnel est coulé dans 500 cm<sup>3</sup> de soude normale. L'huile qui se sépare est extraite avec 600 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Après évaporation du solvant, le résidu est dissout dans 540 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis chromatographié sur 540 g d'alumine dans une colonne de 45 cm de haut et 4 cm de diamètre. On élue en utilisant au total 7 500 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les éluats sont réunis et évaporés. Le résidu cristallin obtenu est recristallisé dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Après filtration,



dans laquelle A représente un radical hydrocarboné ayant au maximum 12 atomes de carbone, R et R' représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle ou alcoyloxy en position -5, -6, -7 ou -8 du noyau de la quinoléine, R<sub>1</sub> et R'<sub>1</sub> représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, les portions alcoyles des différents radicaux mentionnés ci-dessus ayant au plus 4 atomes de carbone et les indices n, n', m, m' peuvent prendre une des valeurs 2 ou 3 et, d'autre part, les groupements de formule :



lavage et séchage, on obtient 10,2 g de [(méthoxy-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 [(chloro-6 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-3 propane fondant à 136-138°.

On obtient 14,6 g de [(méthoxy-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 chloro-3 propane, fondant à 103° et servant de matière première, par chloruration au chlorure de thionyle dans le chloroforme au reflux de 30,1 g de [(méthoxy-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-3 propanol, lui-même obtenu par condensation de 96,8 g de méthoxy-7 chloro-4 quinoléine et de 100,9 g d'(hydroxy-3 propyl)-1 pipérazine.

*Exemple 11.* — On chauffe au reflux pendant 6 heures une solution de 16,2 g de [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 chloro-3 propane, 12,1 g de (méthoxy-7 quinolyl-4)-1 pipérazine, 7,4 g d'iodure de sodium et 5 g de triéthylamine dans 160 cm<sup>3</sup> de méthyléthylcétone. Après ce chauffage, le mélange réactionnel est coulé dans 800 cm<sup>3</sup> de soude normale. Le produit qui précipite est filtré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans 80 cm<sup>3</sup> d'isopropanol.

On obtient ainsi 19,65 g de [(méthoxy-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-1 [(chloro-7 quinolyl-4)-1 pipérazinyl-4]-3 propane fondant à 176°.

On obtient 12,5 g de (méthoxy-7 quinolyl-4)-1 pipérazine fondant à 146°, par condensation de 19,3 g de méthoxy-7 chloro-4 quinoléine et de 39,8 g de pipérazine hydratée en solution dans 410 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal.

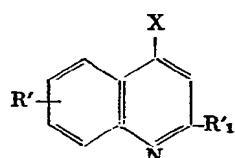
#### RÉSUMÉ

La présente addition a pour objet :

1<sup>o</sup> La préparation des dérivés de la quinoléine répondant à la formule générale :

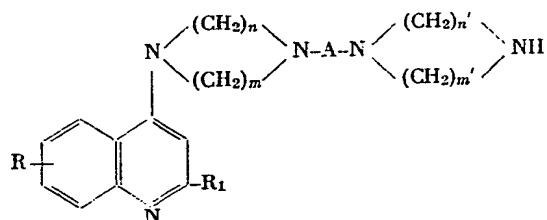
peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone et il est entendu que dans tout ce qui suit, sauf indication contraire, ces groupements représentent également leurs homologues par substitution, ainsi que leurs sels d'addition, par l'une des méthodes suivantes :

a. Action d'un dérivé de la quinoléine de formule générale :



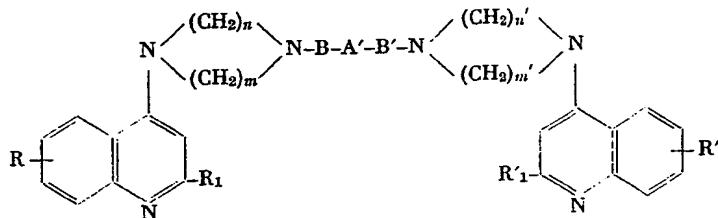
dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un radical méthoxyle ou phénoxyle et R' et R'<sub>1</sub>

sont définis comme précédemment sur un dérivé de formule générale :



dans laquelle les symboles sont définis comme précédemment;

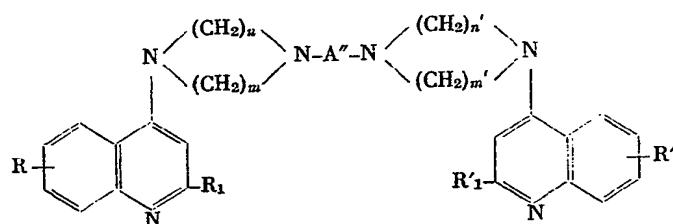
b. Réduction du ou des groupes carbonyles d'un amide de formule générale :



dans laquelle B et B' représentent chacun un groupe carbonyle ou un groupe méthylène, l'un au moins d'entre eux étant un groupe carbonyle, A' est un radical hydrocarboné ayant au maximum 10 atomes de carbone et tel que le radical -CH<sub>2</sub>-A'-CH<sub>2</sub>- soit

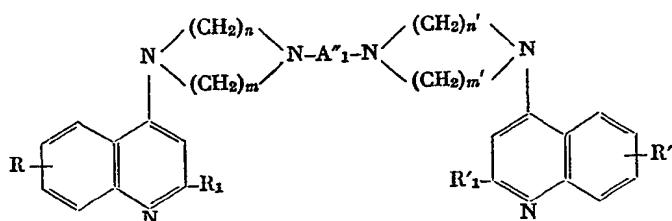
identique à A et les autres symboles sont définis comme précédemment;

c. Pour les dérivés pour lesquels A représente un radical alcoylène, hydrogénéation totale d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle A'' est un radical alcynylène ou alcényle ayant au maximum 12 atomes de carbone et les autres symboles sont définis comme précédemment;

d. Pour les dérivés pour lesquels A représente un radical alcylène, hydrogénéation partielle d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle A''<sub>1</sub> est un radical alcynylène ayant au maximum 12 atomes de carbone et les autres symboles sont définis comme précédemment.

2° L'illustration des procédés du brevet principal par de nouveaux exemples.

Société dite :  
SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES  
RHÔNE-POULENC

Pour la vente des fascicules, s'adresser à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention, Paris (15<sup>e</sup>).

